

高松赤十字病院における diffuse large B cell lymphoma の治療成績： 20年間の検討

高松赤十字病院 血液内科

井出 眞 福本 哲也 大西 宏明 和泉洋一郎 河内 康憲

20-year retrospective follow-up study in patients with diffuse large B cell lymphoma in Takamatsu Red Cross Hospital

Makoto IDE, Tetsuya FUKUMOTO, Hiroaki OHNISHI, Yoichiro IZUMI and Yasunori KAWACHI

Department of Hematology, Takamatsu Red Cross Hospital

Key words : 悪性リンパ腫、Rituximab、長期予後

はじめに

2003年にRituximabがdiffuse large B cell lymphoma (DLBL)に保険適応となり日本でも広く使用される様になった。我々は過去20年間に高松赤十字病院で加療した121症例のDLBL患者の予後を解析し、Rituximab併用がDLBL患者の予後に与える影響を検討した。

対象と方法

1990年から2009年に高松赤十字病院を受診した121症例（男性69 女性52、年齢中央値68歳、範囲19-93歳）について検討した。2002年以前に受診し、全経過を通じて化学療法単独（CHOP-like regimen 48症例、他の化学療法8症例）で加療した56症例（男性：34 女性：22、年齢中央値67歳、範囲37-93歳）、および2003年以後にRituximab併用化学療法（R-CHOP like regimen 62症例、他の化学療法3症例）を行った65症例（男性：36 女性：29 年齢中央値69歳、範囲19-86歳）の予後 Kaplan-Meier法で検討した。2群間の比較はlog-rank法で行った。

結 果

Rituximab併用群および化学療法単独群のoverall survival (OS)を比較した。Rituximab併用群で生存期間の延長が見られたものの後

期の死亡が増加し生存率に有意差はなかった ($p > 0.05$) (図1)。

Rituximab投与にもかかわらず、生存曲線が有意に改善しなかった理由をさらに解析した。診断後29ヶ月までの時点で、Rituximab併用群の予後 (29 months over-all survival rate 76.6%) は有意 ($p < 0.05$) に、化学療法単独群の予後 (29 months over-all survival rate 54.2%) 上回った。化学療法単独群のうち28症例（男性17 女性11 年齢中央値62歳、範囲41-77歳 平均観察期間188.6ヶ月）、Rituximab併用群のうち43症例（男性24 女性19、年齢中央値68歳、範囲19-85歳 平均観察期間73.7ヶ月）が診断後30ヶ月以後も生存した。これら生存症例のみの30ヶ月以後の予後を解析すると、Rituximab併用群のうち6症例（30-79ヶ月で2次癌：膀胱癌 胃癌 胆管癌による死亡3症例、原疾患による死亡3症例）が死亡し、化学療法単独群のうち78および90ヶ月で2症例のみ（2次癌：大腸癌による死亡1症例、溶血性貧血による死亡1症例）が死亡した。このため30ヶ月以後の生存例に限れば、化学療法単独群の予後がRituximab併用群の予後を有意 ($p < 0.05$) に上回った (図2)。

今回の検討ではRituximab投与群に30ヶ月以後の後期死亡が増加し、全体として非投与群との間の生存率に有意差がでなかったものと思われた。

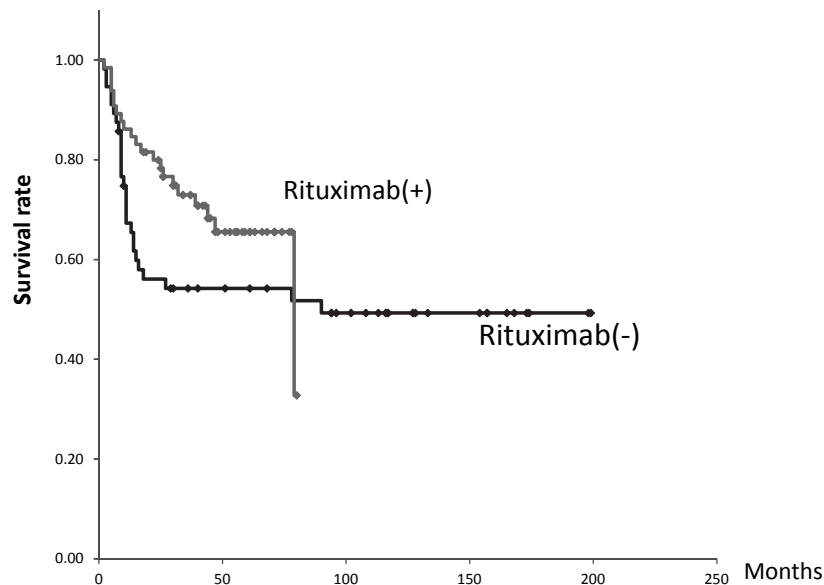
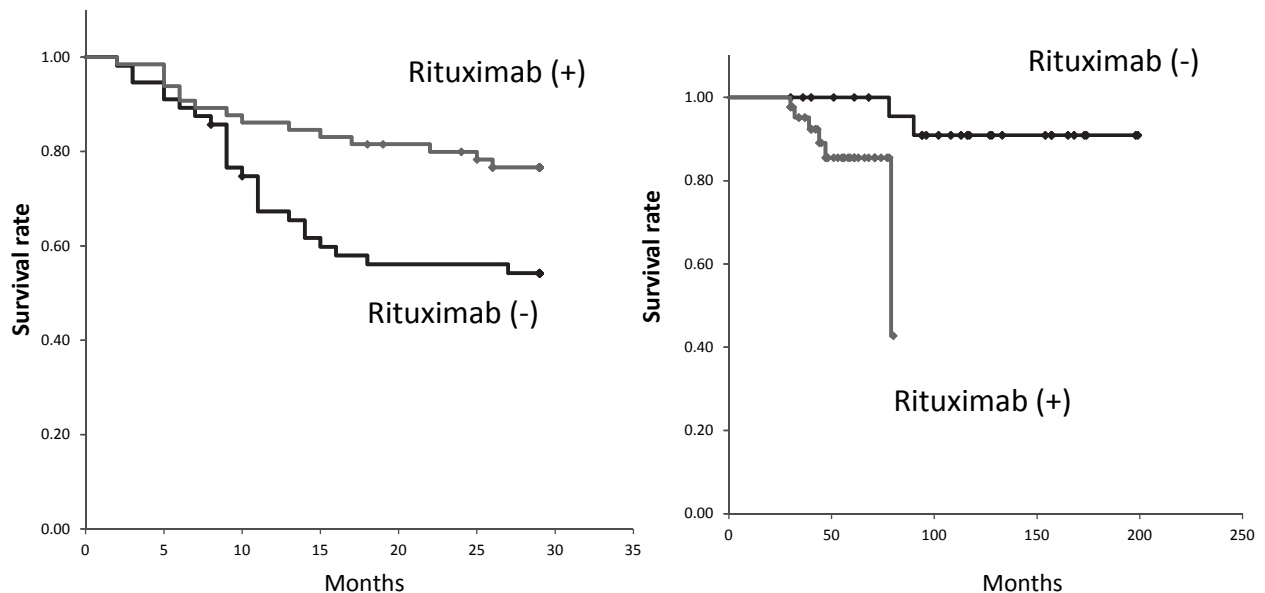


図1 OS in patients with DLBL

図2 OS in 30 months-survivor with DLBL (右図)
OS in patients with DLBL in 29 months (左図)

考 察

我が国において Rituximab は 2003 年より「CD20 陽性の B 細胞性悪性リンパ腫」に対して臨床応用され、ほぼ 10 年間の経過した。この間 B 細胞性悪性リンパ腫の予後の改善は臨床的にも実感されるが、実臨床での長期予後を検討した報告は少ない。日本では多施設協同研究として、DLBL に対する R-CHOP 療法と CHOP 療法を比較し R-CHOP 療法の予後が有意に上回るとされている。^{1) 2) 3)} しかし観察期間がや

や短く、長期予後については明らかではない。単一施設の検討ではあるが、今回の検討で診断後 29 ヶ月までの早期の予後の改善は他の検討と同様に立証されたが、後期の死亡はむしろ増加し全体の生存率に有意差がでなかった。悪性度の高い B 細胞性悪性リンパ腫に Rituximab を使用した場合予後は延長するが、治癒に至らず後期の死亡が増加したと思われる。また一方で Rituximab 併用群に後期の 2 次癌が増加する可能性が示唆された。GELA study では CHOP 療法および R-CHOP 療法で 2 次癌の発

症率に差を認めていない⁴⁾が、高齢者の多い実臨床ではRituximabがなんらかの発癌促進因子として働く可能性を否定できない結果となった。

化学療法単独群では生存曲線は約24ヶ月でほぼプラトーとなったが、Rituximab併用群ではこれらの後期死亡の結果、30ヶ月後もプラトーが得られなかった。Rituximab併用により生存期間は大幅に延長しており、B細胞性悪性リンパ腫に対する有用性に疑いはない。しかしDLBL患者の10年以上の長期予後考えた時、Rituximabの使用で生存を得たDLBL患者について30ヶ月以後の後期死亡が増加する可能性が示唆された。対策としては実臨床では、DLBLの治療が終了し長期の寛解が得られた後も、5年以上のできるだけ長期の経過観察が望まれる。

参考文献

- 1) Seki R, Ohshima K, et al. :Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Japan: a retrospective analysis of 1,057 cases from Kyushu Lymphoma Study Group. *Int J Hematol.* 91 : 258-66, 2010.
- 2) Nishimori H, Matsuo K, et al. :The effect of adding rituximab to CHOP-based therapy on clinical outcomes for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma: a propensity score matching analysis. *Int J Hematol.* 89 : 326-31, 2009.
- 3) Okamoto A, Yanada M, et al. :Differences in outcome for consecutive patients with diffuse large B-cell lymphoma before and after the advent of rituximab: a single-center experience. *Hematology* 18 : 74-80, 2013.
- 4) Coiffier B, Thieblemont C, et al. :Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 116 : 2040-45, 2010.